

THESIS
MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DIABETES MELLITUS UND CARCINOM

EINE KRITISCHE BETRACHTUNG ÜBER
DIE HÄUFIGKEIT DES ZUSAMMENTREFFENS
BEIDER KRANKHEITEN

Angelika von Moltke



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153305_0010

DIABETES MELLITUS UND CARCINOM

EINE KRITISCHE BETRACHTUNG ÜBER
DIE HÄUFIGKEIT DES ZUSAMMENTREFFENS
BEIDER KRANKHEITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Angelika von Moltke
aus Wernersdorf

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Dr. F. STEIGERWALDT
Co-Referent: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 25.1.1966

INHALTSVERZEICHNIS

- I. Einleitung
- II. Pathologische Beobachtungen
- III. Klinische Beobachtungen
- IV. Todesursachenstatistik bei Diabetikern
- V. Eigene Untersuchungen
- VI. Glukosestoffwechsel bei Ca-kranken
- VII. Insulinwirkung auf das Tumorwachstum
- VIII. Zusammenfassung
- IX. Literaturangaben

Die häufige Kombination von Diabetes mellitus und anderen Grundkrankheiten (wie Lungentuberkulose, Gefäß- und Hautkrankheiten, Affektionen der Gallenblase und Gallenwege usw.) sind von vielen Autoren beschrieben worden und seit langem bekannt. Anhand umfangreicher Statistiken über die Todesursachen bei Diabetikern konnte festgestellt werden, daß der prozentuale Anteil von malignen Geschwülsten, in Sonderheit von Carcinomen, signifikant zugenommen hat (Joslin (1): 1898 - 1957 von 1,5 % auf 9,6 %) und in diesem Ausmaß nicht allein durch die höheren Lebenserwartungen, infolge verbesserter Therapie, erklärt werden kann. Andererseits konnten die schon von Freund 1852 (2) gemachten Beobachtungen, daß Ca-Kranke zu erhöhten Blutzuckerwerten und latent diabetischer Stoffwechselstörung neigen, durch neuere quantitative Untersuchungen von Marks und Bishops (3), Glicksman and Rawson (4), Weisenfeld, Hecht and Goldner (5) bestätigt werden. Die Aufklärung, ob eine diabetische Stoffwechsellage das Entstehen und das Wachstum eines malignen Tumors fördernd oder hemmend zu beeinflussen vermag, wäre von großer diagnostischer und therapeutischer Bedeutung. Diese Fragestellung ist demnach in den letzten Jahren Gegenstand verschiedener Arbeiten gewesen.

Zur Beurteilung einer Korrelation beider Krankheiten stehen folgende Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung.

1) Statistische Auswertung umfangreichen Obduktionsmaterials.

a) Vergleich des relativen Blastomvorkommens unter den seziierten Diabetikern mit dem Blastomvorkommen des Gesamtsektionsgutes.

b) Vergleich der aus dem Sektionsgut gewonnenen Zahlen mit statistischen Häufigkeitsangaben für die Gesamtbevölkerung

z. B.: Vergleich des relativen Blastomvorkommens unter den seziierten Diabetikern (ohne Rücksicht auf die Todesursache) mit dem Blastomvorkommen einer gleichaltrig zusammengesetzten Personengruppe der Gesamtbevölkerung.

oder: Vergleich der relativen Diabetesmorbidity der seziierten Blastomträger mit der Diabetesmorbidity einer altersgleich zusammengesetzten Gruppe der Gesamtbevölkerung.

2) Klinische Beobachtung

a) Ca-Häufigkeit bei diabetischen Patienten und Vergleich mit dem Ca-Vorkommen eines altersgleich zusammengesetzten nichtdiabetischen Krankengutes bzw. der relativen Krebshäufigkeit in der Gesamtbevölkerung.

b) Fortlaufende Kontrolle der als Diabetiker diagnostizierten Patienten auf das Entstehen eines Carcinoms hin und Vergleich mit aus statistischen Erhebungen entnommenen Werten über die Ca-Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung.

3) Umfangreiche Todesursachenstatistiken bei Diabetikern.

Die unterschiedlichen, z. T. sich widersprechenden Angaben, die sich aus den klinischen und pathologischen Untersuchungen zum Syntropieproblem von Krebs und Diabetes mellitus ergeben, lassen es mir angebracht erscheinen, die bisher gewonnenen Erkenntnisse zusammenzufassen. Zu vergleichenden Studien stand mir das gesamte Patientengut der Stoffwechselabteilung des Krankenhauses München-Schwabing (Leiter Prof. Dr. Steigerwaldt) der Jahre 1956 - 64 zur Verfügung. Gleichzeitig soll auf die oben erwähnten Arbeiten eingegangen werden, die sich um eine Klärung der KH-Stoffwechselstörungen bei Ca-Kranken bemühen. Außerdem soll die Möglichkeit eines Einflusses der Insulintherapie auf das Krebswachstum diskutiert werden.

zu 1)

An verschiedenen pathologischen Instituten Deutschlands wurde in den letzten Jahren umfangreiches Obduktionsmaterial auf die Häufigkeit und die Lokalisation eines Krebsvorkommens bei seziierten Diabetikern durchgesehen. Dabei werden von den meisten Autoren nur Fälle berücksichtigt, bei denen die Diagnose - Diabetes mellitus - klinisch einwandfrei gesichert war. Zur besseren Übersicht möchte ich die gewonnenen Zahlenergebnisse und die daraus errechneten prozentualen Verhältnisse tabellarisch zusammenstellen. Es ist daraus leicht ersichtlich, daß sich das relative Vorkommen einer malignen Geschwulst bei Diabetikern in den einzelnen Sektionsmaterialien nicht wesentlich unterscheidet. Verglichen mit dem prozentualen Krebsvorkommen des jeweiligen Gesamtsektionsgutes ergeben sich jedoch signifikante Unterschiede, welche ausserhalb der Zufallsgrenzen zu liegen kommen.

(durchschnittliche Werte: Ca bei

Ca bei Diabetes mellitus: 8,91 %

Ca im Gesamtsektionsgut: 17,71 %)

Übereinstimmende Werte beobachtete auch Herdan (6) am pathologischen Institut Bristol (1960).

Die Autoren glauben, daraus eine Dystopie der beiden Krankheiten als statistisch gesichert annehmen zu können.

Hinsichtlich der Lokisationshäufigkeit der malignen Geschwülste bei Diabetikern bzw. Nichtdiabetikern ergeben sich bei - Krüger (7), Eichler (8), Werner (9), Schröter (10) - keine grundsätzlichen Unterschiede.

Tumorstadium, Metastasierung und Zerfallsneigung schienen von der Schwere der diabetischen Stoffwechselstörung völlig unabhängig (Krüger (7), Eichler (8), Werner (9)).

Es wurde eher eine Besserung der Stoffwechsellaage mit zunehmendem Tumorstadium gesehen, wobei jedoch keine verlässlichen klinischen Angaben

PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE STATISTIKEN

	B. KRÜGER 1940 (7)	MALLORY INSTIT. 1944 (14)	ESKUCHEN 1944 (15)	JOSLIN 1946	MEINERS 1949 (12)	WELSCH 1952 (13)	SEIFERT EICHLER 1954 (11) (9)	WERNER 1955	ISCHRÖTER 1959 (10)	HERDAN 1960 (6)
1. Überprüfte Sek- tionsfälle	5 844		10 948			13 546	19 242	25 147	22 971	6 317
2. maligne Tumoren	731		1 894			2 271	3 524	4 989	4 142	1 212
3. Diabetiker	122	307	236	429	134	402	637	705	351	189
4. Diabetiker + Ca	10	24	21	45	12	40	59	50	31	19
5. Diabetiker in % auf Gesamtsektions- gut	2, 09		2, 4			2, 97	3, 3	2, 8	1, 53	2, 99
6. Ca-Kranke in % auf Gesamtsektions- gut	12, 51					16, 77	18, 62	19, 8	18, 0	19, 2
7. Ca-Kranke in % der Nichtdiabetiker	12, 60		17, 3			16, 96	18, 95	20, 2	18, 3	19, 7
8. Ca-Kranke in % der Diabetiker	8, 20	8, 4	8, 3	10	9, 0	9, 95	9, 27	7, 1	8, 8	10, 1
9. Diabetiker in % der Blastomträger	1, 37				1, 76	1, 65	1, 00			
Düsel- dorf 1934-38				1923-45	Hammburg 1941-48	München 1934-42	Leipzig 1938-40	Leipzig 1938-39	Halle 1930-33	Bristol

vorliegen.

Die im folgenden referierten patho-chemischen Überlegungen werden bei Krüger (7) und Seifert-Eichler (11) als mögliche Ursachen der negativen Syntropie diskutiert. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich auf den hypothetischen Charakter derartiger Folgerungen hin, da es sich beim Diabetes mell. um eine ausserst komplexe, nicht nur den KH-Stoffwechsel betreffende Störung handelt und andererseits die Veränderungen in der Tumorzelle im einzelnen noch ungenügend analysiert sind:

Die diabetische Stoffwechsellage bedeutet eine Verschiebung des Säuren-Basen-Gleichgewichtes im Blut nach der sauren Seite hin, bei Ca-tragem ließ sich dagegen eine Blutalkalose nachweisen - zumindest zeigte der Tumor selbst häufig eine alkalische Reaktion (Reding, Slosse, Oszacki, Gasinski, Kurweil (16)).

Durch Verabfolgung von intermediären KH-Abbauprodukten (wie Brenztraubensäure usw.) konnte Fischer-Wasels im Tierversuch eine Wachstumshemmung und Zerfallsförderung experimentell erzeugter Tumoren beobachten. Die vermehrt gebildete Milchsäure scheint ebenfalls das Tumorstoffwachstum zu beeinträchtigen und wird durch zusätzliche Verabfolgung von Brenztraubensäure in ihrer Wirkung potenziert. (Reis und Hochwald (17)) Ob jedoch die acidotische Stoffwechsellage bei Diabetes und das vermehrte Auftreten intermediärer, für das Geschwulstwachstum scheinbar ungünstiger Stoffwechselprodukte als Erklärung der Dystropie herangezogen werden kann, ist noch recht ungewiß. In Widerspruch dazu stehen Untersuchungen von Letré über den Tumorstoffwechsel, die in einer Arbeit von H. Hirsch (18) wiedergegeben werden. Als Merkmal der Tumorzelle sowie aller wachsender Gewebe gilt ein gesteigerter KH-Umsatz sowie eine gesteigerte aerobe Glykolyse. Ein Maß für die Größe des KH-Umsatzes ergibt sich aus dem Verhältnis ATP zu anorganischem H_3PO_4 . (je kleiner ATP/H_3PO_4 , desto größer der KH-Umsatz) Dieser Quotient wurde in der Tumorzelle sehr klein gefunden. Grund dafür ist:

- 1) die von Potter (19) nachgewiesene erheblich gesteigerte Aktivität der ATP-ase, wodurch aufgebautes ATP sofort wieder gespalten wird.
- und 2) die Entkoppelung der Atmungskettenphosphorylierung auf Grund eines Mangels an Cytochrom-c und der gelben Fermente. (Euler, Greenstein und Potter) (20).

Infolge der Störungen in der Atmungskette sammeln sich verschiedene Carbon-säuren des Citronensäurezyklus - wie z.B. Brenztraubensäure - als Produkte der unvollständigen Oxydation an. Sie bilden die Voraussetzung für das vermehrte Wachstum und werden von der Tumorzelle größtenteils für die Synthese von Aminosäuren und Cholestrin verwandt (Zamecnik) (2). (Letzteres wurde von Bierich in der Tumorzelle erhöht gefunden). Ein

geringerer Teil der Brenztraubensäure wird als Milchsäure ausgeschieden.

Es scheint inzwischen als gesichert, daß der Gesamtumsatz an KH in der Tumorzelle wesentlich höher ist als in der normalen Zelle. Dem entsprechen Untersuchungen von Warburg, der die zu- und abführenden Gefäße des Tumorgewebes auf ihren Glukosegehalt prüfte. Aus 100 ml Blut entnimmt der Tumor durchschnittlich 70 mg Glukose, das normale Gewebe dagegen nur 2 - 16 mg.

Gleichzeitig wird vermehrt Milchsäure 46 mg/100 ml an das Blut abgegeben. Diese Erkenntnis führte zu der Überlegung, ob ein erhöhter Blutzuckerspiegel das Wachstum der malignen Geschwulst zu fördern vermag.

Otto Warburg stellte folgende Theorie für die Carcinogenese auf:

das Charakteristikum einer Tumorzelle besteht in einer Verminderung der Atmung, einem erniedrigten Wert des Respirationsquotienten sowie einer besonders hohen aeroben Glykolyserate. Als Erklärung dafür nimmt er primär eine irreversible Schädigung der Mitochondrien an, die zu starken Defekten im Cytochromsystem führen. Der Verlust der Atmungsenergie wird durch vermehrte Gärungsenergie ersetzt. Somit wandeln sich hochdifferenzierte Zellen in undifferenzierte, ungeordnet wachsende Krebszellen um. Auf Grund eines Selektionsprozesses überleben nur diejenigen Zellen, die die Störung im Atmungskettensystem durch fermentative Änderung energetisch kompensieren können.

Nach K. H. Bauer (22) sind die Unterschiede in der Biochemie der Zelle nur quantitativer, nicht qualitativer Art. Die Glykolyse entspricht dem Emden-Meyerhof-Zyklus. Stärkere Abweichungen im Enzymgehalt der Zelle sind nicht festzustellen, wenn ja, dann rein quantitativer Art. Auffallend ist nur ein vermehrter Gehalt an Milchsäure. Untersuchungen von M. E. Krahle mit radioaktiv markierten Aminosäuren haben ergeben, daß bei Diabetikern nicht nur die Glukoseverwertung gestört ist, sondern daß auch die Aufnahme und der Einbau der Aminosäuren in die Zelle gehemmt sind. So ist die Hypothese: ein erhöhter BZ-Spiegel bedeutet eine günstigere energetische Voraussetzung für die auf aerobe Glykolyse eingestellte Tumorzelle zu verneinen.

Neben dem Stoffwechselfaktor kann zur Erklärung des selteneren Vorkommens von Ca bei Diabetikern noch der Altersfaktor herangezogen werden.

H. Grosse (23) betont, daß eine Kombination verschiedener Krankheiten mit erhöhter Letalität umso seltener zu erwarten sei, je mehr die Absterberate der weniger infausten Erkrankung von der allgemeinen

Mortalität abweicht. Da die Absterbegeschwindigkeit bei Diabetikern 2 bis 2,5 mal so hoch ist, wäre das doppelt so häufige Vorkommen von Krebs bei Nichtdiabetikern allein durch diese Tatsache erklärt. Vergleichen die Untersuchungen dürfen demnach nicht am Sektionsmaterial angestellt werden, sondern müssen sich auf die prozentuale Ca-Häufigkeit in der lebenden Bevölkerung stützen. Das angeblich "signifikant" seltenere Auftreten von Krebs bei Diabetes mellitus würde somit allein durch die erhöhte Absterbegeschwindigkeit der Diabetiker vorgetäuscht. Entsprechende Untersuchungen von Rockstroh und Schröter an der Bevölkerung des Stadt- und Landkreises Halle ergaben nebenstehende Werte:

Stadt:	bei Diabetikern 0,62 % Ca
	bei Nichtdiabetikern 0,61 % Ca
Land:	bei Diabetikern 0,59 % Ca
	bei Nichtdiabetikern 0,56 % Ca

Die Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage durch eine optimale Insulineinstellung hat laut Joslin zu einem Anstieg der Lebenserwartung auf durchschnittlich 64,7 Jahre geführt. (Allgemeine Lebenserwartung rund 70 Jahre).

Schröter und die übrigen Autoren konnten an Hand ihres Sektionsgutes zeigen, daß die Krebshäufigkeit in den einzelnen Altersstufen bei Diabetikern und Nichtdiabetikern gleich ist und die Maxima in beiden Gruppen während des 5. bis 7. Lebensjahrzehntes beobachtet werden. Demnach erlebt auch der Diabetiker das Alter mit höherer Krebsgefährdung.

In diesem Sinn erklärt auch Marble (1961) den prozentualen Anstieg von Ca als Todesursache bei Diabetikern von 1,5 % (vor Insulinära) auf 9,6 % durch verbesserte Therapie.

Da das Sektionsgut eines jeden pathologischen Institutes stets eine Auslese darstellt, entsprechend dem ihm gelieferten Material aus verschiedenen Kliniken mit einer gewissen Konzentration in den einzelnen Behandlungszentren, können daraus gewonnene statistische Ergebnisse nicht als prinzipiell gesichert angesehen werden. Kolb (24) fordert demzufolge zum Sektionsmaterial einen Vergleichspunkt "in der Gesamtheit der Gesunden und Kranken". Er stellt der Diabetesmorbidity der bei der Sektion gefundenen Blastomträger die Diabetesmorbidity einer altersgleich zusammengesetzten Gruppe der Gesamtbevölkerung gegenüber. Für seine Untersuchungen benützt Kolb Patienten der Münchener Haut- und Urologischen Klinik, die an einem, von Diabetes unabhängigen Leiden erkrankt waren, und bei denen ggf. Diabetes mellitus nur als Nebenfund diagnostiziert worden war. Bei der Auswahl seines klinischen Materials berücksichtigt der Autor die prozentuale altersmäßige Zusammensetzung der Bevölkerung

in Bayern. Auch werden anderweitig veröffentlichte Zahlenangaben über die Diabetesmorbidity der Gesamtbevölkerung vergleichend herangezogen. Legt er die von ihm gewonnenen Morbiditywerte seinen Berechnungen zu Grunde, so sind auf 100 Blastomträger 1,76 Koinzidenzfälle zu erwarten. Dies entspricht 1,55 Koinzidenzfällen nach statistischen Angaben von Schmidt und Sauer. Aus den verschiedenen Sektionsgütern der Literatur hatten sich Werte von $1,44 \pm 0,32 \%$ ergeben. Theoretische Erwartungen und empirisch gewonnene prozentuale Häufigkeit unterschieden sich demzufolge nicht wesentlich. Von einer bewiesenen prinzipiellen Dystopie von Diabetes mellitus und Ca kann demzufolge nach Meinung von Kolb nicht die Rede sein. Es besteht eher der Eindruck, daß beide Krankheiten unabhängig voneinander sind.

zu 2) Klinische Untersuchungen

Im Verlauf der Krankheit konnte bei Ca-Trägern häufig ein erhöhter Blutzuckerspiegel, sowie eine verminderte Glukosetoleranz bei oraler und intravenöser Belastung beobachtet werden. Ebenfalls glaubte man anamnestisch bei dieser Patientengruppe eine häufige familiäre Disposition zu einer diabetischen Stoffwechselstörung feststellen zu können. (Elia) (25), (Beregoff-Gillow) (26). Diese Beobachtungen haben schon frühzeitig zu Überlegungen gemeinsamer ätiologischer Faktoren für Ca und Zuckerkrankheit geführt. Namenhafte Diabetikerforscher (Marble, Constam, Ellinger-Landsman und Oberdisse) (27) geben an, daß, verglichen mit statistischen Aufstellungen über die Krebshäufigkeit in der Gesamtbevölkerung, die Entwicklung einer malignen Geschwulst in ihrem diabetischen Patientengut sehr viel häufiger zu verzeichnen war. So beobachteten Ellinger und Landsmann (28) bei 1280 Diabetikern in 3,04 % der Fälle ein Carcinom, während zur gleichen Zeit die Krebshäufigkeit in der gesamten New Yorker Bevölkerung mit 0,46 % angegeben wurde.

Diese klinischen Angaben stehen in ausgesprochenem Gegensatz zu dem aus dem Sektionsmaterial gewonnenen Eindruck. Es erhebt sich die Frage, ob die unterschiedlichen Ergebnisse durch die einseitige Auswahl des Patientengutes und die Konzentration in den einzelnen Behandlungszentren begründet sein könnte.

Um diese Fehlerquelle auszuschließen, beobachteten Joslin (29) und seine Mitarbeiter 1069 diagnostizierte Diabetiker während eines durchschnittlichen Zeitraums von 15 1/2 Jahren auf die Entstehung eines Malignoms hin. Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen zu Kontrolluntersuchungen in die Klinik bestellt. Ausgewertet wurden nur solche Fälle, bei denen Symptome von Seiten des Carcinoms frühestens ein Jahr nach der Diagnosestellung des Diabetes aufgetreten waren. Die so erhaltenen Zahlen stellte er der

AUS KLINISCHEN UNTERSUCHUNGEN

	NAUYN	FINKE	SEIRING	MARBLE	JOSLIN	ELLINGER LANDS- MAN	CONSTAM	HERDAN	STEELE A. STER- LING	PANNELLA	EIGENE ERGER- NISSE
Gesamtpatientengut								64 705	103 354	55 021	5 043
Ca-träger im Gesamt- Patientengut									2 918	3 088	201
Diabetiker	777	1 500	2 100	10 000	2 737	1 280	975	1 229	2 022		3 770
Ca + Diabetes mell.	9	18		256	149		50	35	149	33	150
%satz an Ca-trägern im Patientengut							3,0	5,69	2,8	5,61	3,98
%satz an Ca-trägern unter den Diabetikern	1,2	1,02	2,7	2,6	5,4	3,04	5,1	2,84	7,39	1,05	3,97
Arbeit erschienen	1906	1930	1935	1934	1934	1944	1950	1960	1961	1962	1965

Ca als Todesursache bei Diabetes

	NAUYN - ÄRA	ALLEN - ÄRA	1. BANT - ING -ÄRA	2. BANT - ING -ÄRA	WEEKLY - BULLETIN ING -ÄRA o. HEALTH	HAASE	HAGE DORN ÄRA	ROBBIN and TUCKER	BLUM - BERG a. ZISSER - MANN	BEST - ÄRA	SCHÖFF - LING u. GREAVE	JOSLIN
	1897 - 1914	1914 - 22	1922 - 25	1926 - 29	1927 -30 1930 - 35	1934	1937 - 43	1932 - 42	1930 - 50	1942 - 54	1959	
Gesamtzahl der Todes- fälle	326	836	535	899	981		3482	307		3499	169	
Tod an Ca	5	32	28	77	104		304			321	10	
Ca in % der Todes- fälle	1,5	3,8	5,2	8,6	18,6	10,64	8,7	8,4	7,3	9,2	5,1	9,3 - 9,6

relativen Krebshäufigkeit in der Gesamtbevölkerung gegenüber. Bei beiden Geschlechtern zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede, weder in der Krebshäufigkeit, noch in der Lokalisation des Tumors. Damit ist laut Joslin bewiesen, daß ein Diabetes nicht als Prädisposition für eine Ca-Entwicklung angesehen werden kann. Diese abschliessende Äußerung bestätigt gleichlautende Vermutungen von Bertram (30) und E. Maier (Reinhold Boller).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Für vergleichende Studien stand mir das Patientengut der Stoffwechselabteilung München-Schwabing der Jahre 1956 bis 1964 zur Verfügung. In diesem Zeitraum waren 5043 Patienten aufgenommen und behandelt worden. Der hohe Prozentsatz an Diabetikern von 74,8 % ist durch ihre Konzentration am Behandlungszentrum zu erklären und muß bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Wegen der höheren Diabetesmorbidity bei Frauen, nahmen diese mit 3017 Patienten den größeren Teil der von mir untersuchten Patienten ein. Die Anzahl der Männer betrug 2026 Fälle.

Bei der Auswahl der Ca-Patienten wurden nur diejenigen Fälle berücksichtigt, bei denen durch Laparoskopie, Probeexcision oder spätestens durch die Obduktion das Vorliegen der malignen Geschwulst mit Sicherheit festgestellt worden war, oder wenn aus dem klinischen und röntgenologischen Befund an der Diagnose "Carcinom" nicht zu zweifeln war.

In Anbetracht des zahlenmäßig sehr viel umfangreicheren Untersuchungsmaterials, das anderorts herangezogen werden konnte, ist es mir nur erlaubt, an Hand eigener beobachteter Werte, vergleichend Stellung zu nehmen.

Die Ergebnisse sind nebenstehend summarisch und graphisch wiedergegeben, da eine ausführliche Aufzeichnung der einzelnen Fälle den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

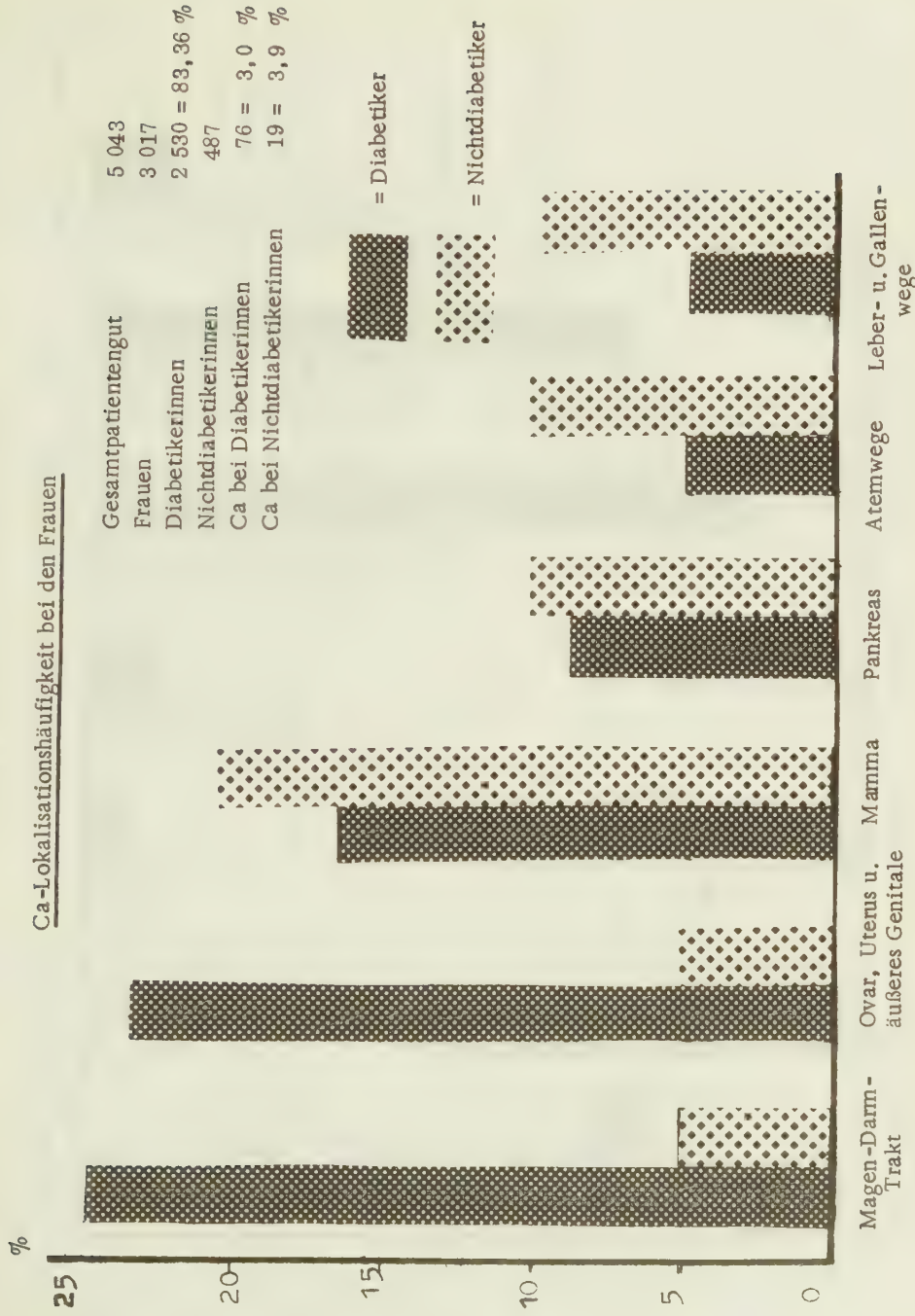
Gesamtpatientengut	5 043 Fälle
Anzahl der Frauen	3 017 Fälle = 74,8 %
Anzahl der Männer	2 026 Fälle = 25,2 %
	♀ 2530 Fälle
Anzahl der Diabetiker	3 776 Fälle ♂ 1246 Fälle
Ca im Gesamtpatientengut	201 Fälle = + 3,98 %
	♀ 76 = 3,0 %
Ca bei Diabetikern	150 Fälle ♂ 74 = 5,9 %
	♀ 19 = 3,9 %
Ca bei Nichtdiabetikern	51 Fälle ♂ 32 = 4,2 %

Bei Betrachtung des Gesamtpatientengutes ergeben sich für die prozentuale Krebs Häufigkeit bei Diabetikern (3,98 %) und Nichtdiabetikern (3,97 %) übereinstimmende Werte. Der geringe Zahlenunterschied bei getrennter Berücksichtigung der Frauen (3,0 - 3,9 %) und Männer (5,9 - 4,2 %) fällt in den statistischen Ungenauigkeitsbereich.

Wird das Krankengut altersmäßig - nach Dezennien - aufgeschlüsselt, so zeigt sich in den einzelnen Altersstufen annähernd die gleiche Krebshäufigkeit. Die Maxima liegen in beiden Gruppen und für beide Geschlechter im 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Die geringe Anzahl der Krebskranken erlaubt keine Aussage über die Lokisationshäufigkeit der malignen Geschwulst in den einzelnen Organen und Organsystemen. Zur besseren Übersicht stelle ich die prozentualen Werte nebeneinander, ohne damit eine Aussage machen zu wollen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Ca-Lokalisationshäufigkeit bei den Frauen



ALTERSVERTEILUNG UNTER DEN WEIBLICHEN CA-KRANKEN



EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Ca-Lokalisation bei den Männern

5 043

Gesamtpatientengut

2 026

Männer

1 026 = 61,50 %

780

Diabetiker

Nichtdiabetiker

Ca bei Diabetikern

74 = 5,94 %

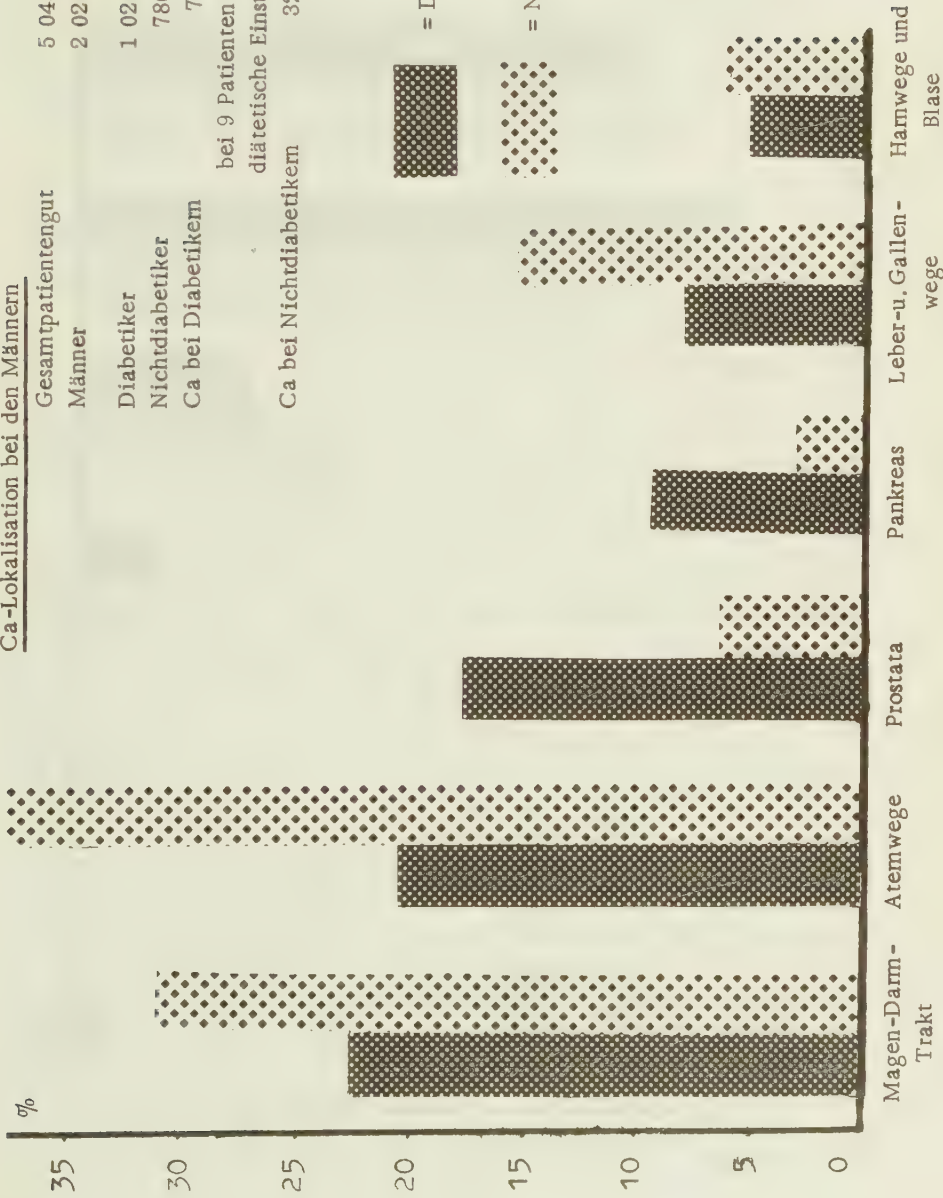
bei 9 Patienten genügte eine
diätetische Einstellung

32 = 4,1 %

Ca bei Nichtdiabetikern

= Diabetiker

= Nichtdiabetiker



ALTERSVERTEILUNG UNTER DEN MÄNNLICHEN CA-KRANKEN



Das Problem:

"Syntropie bzw. Dystropie zwischen Ca und Diabetes mellitus",

wie es sich aus den auffallend übereinstimmenden Werten klinischer bzw. pathologischer Statistiken ergab, die sich in ihrer Aussage krass widersprachen, erweist sich auf Grund strengerer Kriterien der Bezugspunkte als hinfällig.

So läßt sich heute diese Fragestellung dahingehend beantworten, daß es sich um zwei völlig unabhängige Krankheiten handelt und ein Zusammentreffen rein zufällig ist (Joslin).

Die von mir angestellten Untersuchungen entsprechen dieser Auffassung, so daß ich mich ihr anschließen möchte.

Der Glukosestoffwechsel bei Krebskranken

Obwohl eine ätiologische Beziehung zwischen Krebs und Diabetes mellitus heute mit Sicherheit verneint werden kann, ist die Tatsache, daß die Glukosetoleranz bei Ca-Trägern vermindert angetroffen wird durch neuere quantitative Untersuchungen bestätigt worden.

Glicksmann, Meyers und Rawson (4) führten an 850 Tumorkranken einen oralen Glukosebelastungstest mit 1,75 mg Glukose pro kg Körpergewicht aus. Andere, den Glukosestoffwechsel beeinflussende Zustände - wie Diabetes, Fieber, Steroid- oder Stickstoffsenfpräparatbehandlung - wurden bei der Auswahl der Patienten ausgeschlossen. Die Glukosetoleranztestkurven waren bei allen Carcinomträgern, unabhängig von Geschlecht oder Körpergewicht, im Sinne einer latent diabetischen Stoffwechseländerung verschoben (verzögerter überhöhter Blutzuckeranstieg über 200 mg/% sowie hohe 2 Std. - Werte über 100 mg/%). Besonders auffallend war dies bei Tumoren endokrin-stimulierter Organe. Dies mag die verschiedentlich geäußerte Annahme, daß Diabetes und Ca des Endometriums häufiger zusammentreffen, erklären (Scheffrey (32), Palmer (33), Way (34), Benjamin F. und Romney (35)). Beobachtungen der Autoren, sowie Berichte von Moss (36) und Way (36) zeigen, daß dem Auftreten eines Carzinoms häufig eine geringe aber permanent über einige Jahre fortdauernde endokrine Störung vorausgeht. Andererseits muß man annehmen, daß Fettsucht und Diabetes mellitus dagegen aber auch Carcinom des Endometriums bei Frauen in höherem Alter besonders häufig angetroffen werden und ein Zusammentreffen auf Zufälligkeit beruhen könnte. (John B. Vauder) (37)

Mit dem gleichen Anliegen, die Glukosetoleranz bei Krebskranken quantitativ zu bestimmen, wurden von Marks und Bishop Versuche mittels intravenöser Glukosebelastung angestellt.

(25 g Glukose in 30 %-iger Lösung wurden während 4 Min. injiziert und der Blutzuckeranstieg und -abfall durch stauungslose Blutprobenentnahmen alle 8 Min. geprüft). Desgleichen wurden bestimmt: Blutzucker, anorganisches Phosphat und

Serumkalium. Die Kriterien bei der Auswahl des Versuchsgutes waren noch strenger: Kranke mit Diatfehlern, Fieber, Infektion, Leberschaden, chronische Bettlägrigkeit, Fettsucht und familiärer Diabetes-Belastung wurden ausgeschlossen.

36 Malignomträger sowie eine Kontrollgruppe wurden dem oben angegebenen Test unterzogen.

Die Nüchtern-Blutzuckerwerte und das Verhalten des Urinzuckers während des GTT zeigten keine beachtenswerten Unterschiede. Auffallend war jedoch der verzögerte Blutzuckerabfall nach Belastung:

bei Ca-Patienten	$(2,14 \pm 0,71 \text{ \% pro Minute})$
Kontrollgruppe	$(4,19 \pm 1,31 \text{ \% pro Minute}).$

Ebenso zeigte sich ein starker Abfall des Serumphosphates:

Ca-Patienten	$0,61 \pm 0,24 \text{ mg \%}$
Kontrolle	$0,67 \pm 0,19 \text{ mg \%}$

sowie des Serumkaliums:

Ca-Patienten	$0,59 \pm 0,32 \text{ mEq/l}$
Kontrolle	$0,41 \pm 0,24 \text{ mEq/l}$

Diese Ergebnisse weisen auf eine Stoffwechselstörung im Sinne eines latenten Diabetes mellitus hin. Entsprechend des verzögerten Blutzuckerabfalles wurde eine verminderte Insulinempfindlichkeit bei i. v. Applikation (0,1 E pro kg Körpergewicht) festgestellt. Serienbeobachtungen an 4 Patienten ergaben, daß bei erfolgreicher Chemotherapie oder operativer Tumorentfernung die Glukosestoffwechselstörung zu normalen Werten zurückkehrte. Es kann jedoch weder die veränderte GTT-Kurve, noch die geringere Ansprechbarkeit auf Insulingaben als Ca-spezifisch für die Diagnostik verwandt werden. Ähnliche Abweichungen zeigten sich auch bei endokrinen Störungen (Fettsucht), Hepatopathien und Infektionskrankheiten.

Weisenfeld, Hecht und Goldner (5) wählen als Vergleichsgruppe für ihre Untersuchungen an Krebskranken Patienten mit chronischen Gefäß- und neurologischen Krankheiten. Die Ergebnisse folgender Tests (orale und i. v. Glukosebelastung, Dextrose-Insulin-Empfindlichkeitstest, i. v. Tolbutamid-Toleranz-Test und Glukagon-Toleranz-Test) zeigen, daß eine verminderte Glukose-Toleranz weniger spezifisch pathognomonisch für das Vorliegen eines Malignoms ist, sondern als Zeichen chronischer Erkrankung angesehen werden muß. Die Werte für eine normale Glukose-Toleranz können demnach nicht auf chronisch kranke, hospitalisierte Patienten angewandt werden. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel ist bei diesen Patienten nicht beweisend für das Vorliegen einer diabetischen Stoffwechselstörung.

Insulinwirkung auf das Tumorwachstum

Auf die Möglichkeit einer Förderung des Tumorwachstums durch Insulin ist von verschiedener Seite hingewiesen worden (Collario, Händel, Rubino) (43). Diese Annahme stützt sich auf folgende Überlegungen:

Da der KH-Umsatz in der Tumorzelle wesentlich erhöht ist und der Eintritt der Glukose, sowie deren Verwertung in der Zelle durch Insulin verbessert wird, können physiologische Insulingaben das Tumorwachstum stimulieren.

Tierexperimentelle Untersuchungen von Silverstein (44) an Mäusen, denen ein Tumor implantiert worden war, ergaben jedoch das Gegenteil. Bei Verabfolgung von Insulin wurde das Angehen, sowie das Wachstum der Geschwulst gehemmt. Die lokale Injektion in das Tumorgewebe brachte dieses zur Einschmelzung.

Ähnliche Beobachtungen werden auch in neuerer Zeit von Salter, Meyer und Best (38) beschrieben. Durch subkutane Injektion von Protamin-Zink-Insulin konnte im Tierexperiment eine langsame, aber beständige Wachstumshemmung der inokulierten Tumoren erzielt werden. Gleichzeitige Verabfolgung von gelöstem kristallinen Glukagon steigerte den Effekt um ein Vielfaches.

Ob das Glukagon die Wirkung des Insulins auf das periphere Gewebe ergänzt und der Tumor durch Energieverarmung sozusagen "ausgehungert" wird oder ob zusätzlich der katabole Effekt des Glukagons direkt am Tumor zum Ausdruck kommt, kann von den Autoren nicht beantwortet werden. Das therapeutische Interesse eines derartigen Vorgehens wird jedoch durch die Tatsache gemindert, daß nach Absetzen der Medikamente die Wachstumshemmung sofort aufhört.

Ob derartige, aus dem Tierversuch gewonnene Beobachtungen, auch für den Menschen gültig sind, ist noch fraglich. Sie haben jedoch immer wieder zu einer therapeutischen Anwendung von Insulin (bis zur Grenze der Hypoglykämie) bei Krebskranken Anlaß gegeben.

Brünings (45) stellt einen direkten therapeutischen Effekt auf den Tumor selbst sehr in Frage. Er sieht eine Anwendungsmöglichkeit:

1. in einer allgemeinen Palliativbehandlung desolater Krebsfälle,
2. präoperativ, zur Besserung der Operationsaussichten,
3. er konnte beobachten, daß strahlenresistent gewordene Patienten bei zusätzlichen Insulingaben wieder auf eine Röntgenbestrahlung ansprachen.

Hohe Insulindosen wurden auch in neuerer Zeit von Neufeld (39), Eremin (40) und Weiß (41) im Endstadium inoperabler Krebskranker angewandt und dabei ein günstiger Einfluss auf den Allgemeinzustand der kachektischen Patienten beobachtet.

So verabreichte z.B. Weiß an 90 Krebskranke mit weit fortgeschrittenem Geschwulstwachstum, bei denen an eine Operation nicht mehr zu denken war, Insulin in Dosen bis zu 150 E und reduzierte die Diät auf 1375 Cal. (124 g KH, 66 g Fett und 56 g Eiweiß). Hypoglykämie oder Schocksymptome traten dabei

nicht auf, die Mehrzahl der Patienten wies sogar erhöhte Blutzuckerwerte um 160 mg% auf. Neben einem Nachlassen der Schmerzen, Gewichts- und Appetitzunahme sowie einer euphorischen Stimmungslage konnte bei 20 Fällen ein über Monate (in einem Fall bis 4 Jahre) andauernder Wachstumsstillstand des Tumors registriert werden.

Ob die Gewichtszunahme und die Besserung der Kachexie durch eine anabole Wirkung des Insulins zustande kommt, ist noch nicht geklärt. In einem solchen Fall wäre zu bedenken, inwieweit der proteinanabole Effekt des Insulins neben dem Wirtsorganismus auch dem Tumor mit seiner besonders hohen Wachstumsrate zugute kommt.

Penhos und Krahel (42) konnten in vitro und im Kontrollversuch zeigen, daß die Aufnahme von radioaktiv markierten Aminosäuren in die Muskulatur (als besonders proteinreiches Gewebe) sowie in die Leber bei diabetischer Stoffwechsellage verringert ist. Gaben von Insulin + Glukose beschleunigten dagegen diesen Vorgang signifikant. Dieser Effekt beruhte nicht allein auf einem verbesserten Transport von Aminosäuren und Glukose in die Zelle. Auch handelte es sich nicht nur um eine verbesserte Glukoseverwertung und dadurch sekundäre Stimulierung der Proteinsynthese. Der energetische Effekt der Glukose kann durch andere oxydierbare Substanzen, z.B. Pyruvat, ersetzt werden.

Die Eiweißsynthese wird demnach direkt gefördert. Die Warnung vor einer kritiklosen Anwendung anaboler Substanzen bei Ca-Patienten, wie sie erstmals von Luft geäußert worden war, könnte auch gegenüber einer Insulin-Therapie ausgesprochen werden.

Firminger und Reuber (46) entnehmen ihren Versuchen, daß die Wirkung einer carcinogenen Noxe durch eine zeitig mit ihr zusammentreffende Steigerung der Proteinsynthese, wie sie durch anabole Substanzen induzierbar ist, verstärkt wird. Dies hat Drews und Fölsch (47) veranlaßt, tierexperimentelle Untersuchungen anzustellen, um einen eventuell vorhandenen proteinanabolen Effekt auf das Tumorgewebe abzuklären. Sie behandelten Mäuse vom Tage der Tumorumplantation an mit anabolen Steroiden (Methenolen) und konnten am Ende der Versuchsreihe eine deutliche Erhöhung des Trocken- und Feuchtgewichtes bei den behandelten Tieren nachweisen. Gegenüber der Kontrollgruppe wiesen die transplantierten, hormonunabhängigen Geschwülste einen erhöhten Proteingehalt auf. So können bereits etablierte Tumoren durch therapeutische Dosen anaboler Steroide in ihrem Wachstum beschleunigt werden.

Die Steigerung der Proteinsynthese wird zum Teil energetisch durch die Oxydation von Glykogenreserven in Leber und Muskulatur bestritten. Sprechen kachektische Patienten nicht mehr auf eine Therapie mit anabolen Steroiden an, so ist dies gleichbedeutend mit einer frühzeitigen Erschöpfung dieser Energiereserven.

In weiteren Versuchen konnte nachgewiesen werden, daß der Einbau radioaktiv markierter Aminosäuren in das Tumorphosphoprotein durch Anabolika beschleunigt und vermehrt wird. Durch Messung der Aktivität des Leber- und Nierenphosphoproteins und derjenigen des Tumorgewebes konnte bestätigt werden, daß der Tumor als

Eiweißfalle fungiert, wie es schon Le Page beschrieben hatte. Dieser Effekt wird durch die Gabe von Anabolika verstärkt.

Da alle diese Ergebnisse an Hand von Versuchen an einem Mäusestamm gewonnen worden sind, ist ihre allgemeine Gültigkeit und ihre Anwendbarkeit auf den Menschen noch sehr fraglich. Läßt sich die von Penhos und Krahlgesehene anabole Wirkung des Insulins auch anderweitig nachweisen, so sollte eine hochdosierte Insulin-Therapie nur im terminalen Stadium des Ca angewandt werden, da eine zusätzliche Schädigung durch die Wachstumsförderung des Tumors zu befürchten ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Diskrepanz, die sich aus klinischen und pathologischen Beobachtungen hinsichtlich der Korrelation von Diabetes mellitus und Carcinom ergab, läßt sich bei strengeren Kriterien der Untersuchungsmethoden nicht aufrecht erhalten. Vielmehr konnte Joslin durch fortlaufende Kontrolle seiner diabetischen Patienten über 15 Jahre kein häufigeres Vorkommen von Malignomen feststellen. Die prozentualen Angaben entsprechen den statistisch ermittelten Werten der relativen Krebshäufigkeit in der amerikanischen Bevölkerung.

Desgleichen muß bei Betrachtung des Sektionsgutes die Diabetesmorbidity der Gesamtbevölkerung als Vergleichspunkt herangezogen werden. Bei einem derartigen Vorgehen entspricht die Zahl der Koinzidenzfälle den theoretischen Erwartungen.

Die bei Krebskranken nachgewiesene verminderte Glukosetoleranz und Stoffwechselstörung im Sinne eines latenten Diabetes mellitus, konnte mittels quantitativer Untersuchungen bestätigt werden. Dennoch dürfen die veränderten GTT-Kurven nicht als ca-spezifisch für die Diagnose verwandt werden, da sich ähnliche Abweichungen bei chronisch kranken, länger hospitalisierten Patienten fanden.

Ebenfalls muß die Annahme, daß der erhöhte Blutzuckerspiegel der Diabetiker eine verbesserte energetische Voraussetzung für die auf aerobe Glycolyse umgestellte Tumorzelle bedeute, abgelehnt werden. Unter Verwendung von radioaktiv markiertem Substrat konnte gezeigt werden, daß bei Insulinmangel vornehmlich die Aufnahme von Glucose und Aminosäuren in die Zelle vermindert ist. Dieser anabole Effekt des Insulins darf bei einer Anwendung in der Krebstherapie nicht vernachlässigt werden. Eine zusätzliche Schädigung durch eine Förderung des Tumorstadiums ist zu befürchten. Hohe Dosen von Insulin sollten daher nur im terminalen Stadium inoperabler Fälle verabreicht werden.

L I T E R A T U R A N G A B E N

- 1 JOSLIN: Treatment of diabetes mellitus
9. Auflage 1952 S. 564
Artikel von Marble: Cancer complicating diabetes mellitus
- 2 FREUND, Ernst: Hyperglykämie bei Krebs-Kranken.
Wiener Mediz. Blätter 8, 268, 1885
- 3 P. MARKS and BISHOP: Glucose metabolism in human subjects with neoplasma
Journ. of Clinical Investigations 1956, 35, 722

P. MARKS and BISHOP: The glucose metabolism of patients with malignant disease and of normal subjects as studied by normal means of intravenous glucosetolerance-test.
Journ. of Clin. Investigations, Lancaster 1957, 36

J. BISHOP and P. MARKS: Studies on carbohydrate-metabolism in patients with neoplastic disease. II. response to Insulin administration
Journ. of Clinical Investigations 1959, 38, 668-72
- 4 GLICKSMAN, RULAN, and RAWSON: Diabetes and altered carbohydrate metabolism in patients with cancer
Cancer (Philadelphia) 9 (6), Nov. - Dec. 56, II27-34

GLICKSMAN, MYERS and RAWSON:
Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism in patients with cancer
Medic. Clinic of North America 40, 887-900, 1956
- 5 WEISENFELD, S. HECHT and GOLDNER:
Tests of KH-metabolism in carcinomatosis.
Cancer (Philadelphia)
1962, 15/I, 18-27
- 6 HERDAN, G.: The frequency of Ca in diabetes mellitus
The British Journal of Cancer 14, 449-56, Sept. 1960
- 7 KRÜGER, Benno: Carcinom und Diabetes Mellitus.
Zeitschrift für Krebsforschung - Berlin, Göttingen, Heidelberg, München - 50/126, 1940
- 8 EICHLER, Rudolf: Über die Häufigkeit und Lokalisation des Ca bei Diabetes mellitus. Inaug. Diss. Leipzig 1954

- 9 WERNER, W.: Diabetes mellitus und Ca (statistische Unterlagen von Seifert und Eichler)
Zeitschr. für Krebsforschung 60, S. 399-407, 1955
- 10 SCHRÖTER, Hildegard: Karzinomhäufigkeit bei Diabetes mellitus.
Inaug.Diss. Halle 1959
- 11 SEIFERT, G. und EICHLER, R.: Statistischer Beitrag zur Syntropie von Diabetes mellitus und Ca.
Zeitschr. für Krebsforschung 60, S. 200-09, 1954
- 12 MEINERS: Zitat nach R. Eichler s.o.
- 13 ROCKSTROH, H. und SCHRÖTER: Die Häufigkeit des Krebs bei Diabetes mellitus. Münch. Med. Wochenschr. 18=60
WELSCH: Zitat nach Rockstroh und Schröter
- 14 Zitat nach Rockstroh und Schröter
- 15 ESKUCHEN: Zitat nach Rockstroh und Schröter
- 16 Zitat nach B. Krüger s.o. (7)
- 17 REIS und HOCHWALD: Zitat nach G. Seifert und Eichler
- 18 HIRSCH, H. H.: Über den Tumorstoffwechsel.
Zeitschr. für Krebsforschung Bd. 58, S. 646-53, 1952
- 19 ZAMECNIK: Zitat nach H. Hirsch
- 20 POTTER: Zitat nach H. Hirsch
- 21 EULER, GREENSTEIN u. POTTER: Zitat nach H. Hirsch
- 22 BAUER, K. H.: Das Krebsproblem II. Auflage Berlin 1960
- 23 GROSSE, H.: Die Häufigkeit des Krebses beim Diabetes mellitus. Mün. Med. Woch. 51 1960
Zeitschr. für Krebsforsch. 59 S. 316 1953
Zeitschr. für Innere Medizin 10 S. 358 1955
- 24 KOLB, P.: Das Problem der Syntropie von Diabetes mellitus und Ca.
Zeitschr. für Krebsforschung. Bd. 61 1956/18
- 25 ISAIA ELIA: Carcinom und Diabetes. Inaug. Diss. 1917
- 26 BEREGOFF und GILLOW: 1957 Zitat nach R. Eichler

- 27 OBERDISSE: Antwort auf die Frage: Tritt ein Krebsleiden bei Diabetikern häufiger als in der übrigen Bevölkerung auf ?
Deutsche Med. Wschr. 83 1958 S. 353 Stuttgart
- 28 ELLINGER and LANDSMAN: New York State Journ. of Med. 44, 259, 1944
und Zitat nach Oberdisse
- 29 JOSLIN, LOMBARD, BURROW and MANNING:
Diabetes and Cancer,
The New England Journal of Medicine
Vol. 260/10 S. 486-488 1959
- 30 BERTRAM: Die Zuckerkrankheit. Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1963
- 31 MAIER, E. (in Reinhold Boller: Diabetes)
Diabetes und Ca. Urban und Schwarzenberg 1950
- 32 SCHEFFRAY: (1945) Zitat nach John Vander
- 33 PALMER, J.P.: A statistical studie of cancer of the corpus uteri and Diabetes.
Amer. Journ. of Obstetrics and Gynecologic 58,
457, 1949
- 34 WAY: Zitat nach John B. Vander
- 35 BENJAMIN, F. and ROMNEY:
Disturbed KH-metabolism in endometrium-ca.
Cancer (Philadelphia) 17/3
S. 386-90 1964
- 36 MOSS, William T.: Common peculiarities of patients with Adenoca of the endometrium, special reference to diabetes, obesity etc.
Amer. Journ. of Roentgenologie, Springfield (Illinois) 58, 203, 1947
- 37 VANDER, John B.: The association of Diabetes mellitus and of Ca of the Endometrium.
Amer. Journ. of Obstetrics and Gynecol. 77, 243-45
Washington, 1959
- 38 SALTER, MEYER, and BEST:
Effect of Insulin and Glukagon on Tu-growth.
British Medical Jour. London 1958 July 5

- 40 EREMIN, M. S. : Insulin in the Treatment of inoperable Ca.
Vopr. Onkol. 1960 6/6 (48-52)
- 41 WEISS, Joseph: Über Erfahrungen mit Insulin und Kh-reduzierter
Diät bei Inkurablen Ca-kranken
Med.Klinik 27 1957, S. 1190-97
- 42 PENHOS, J.C. and KRAHL, M.E. :
Stimulus of Leucin incorporation into perfused
liver protein by Insulin.
Amer. Journ. Physiol. 204 (I)
140-42 1963
- KRAEMER, A. and KRAHL, M.E. :
Aminoacidincorporation into diabetic ratliver -
sclices after acute insulin deprivation. Proc.
Soc. Exp. Biol. Med. III
482-84 Nov. 62
- KRAHL, M.E. : Insulin and Protein Synthesis in isolated tissues;
Diabetes II S. 144.46 1962
- KRAHL, M.E. : Incorporation of C-14 aminoacide into peptids
by normal and diabetic rat-tissues.
Science 116, 524, 1952
- WOOL, J.G. and KRAHL, M.E. :
An effect of insulin on peptide-synthesis inde-
pendent of glucose or aminoacid transport.
Nature 183, 1399-1400 1959
- 43 COLLARIO, HÄNDEL, RUBINO: Zitat nach Rief
Inaug.Diss. München 1942
- 44 SILVERSTEIN: Hypoglyamia associated with Neoplasma.
Amer.Journ. of Med. 1964
36/3 (415 . 423)
- 45 BRÜNINGS: Münch. Med. Woch. 1941 S. 117
1942 S. 71 und 102
- 46 FIRMINER und REUBER: Zitat nach Drews und Fölsch
- 47 DREWS und FÖLSCH: Klinische und experimentelle Gesichtspunkte zur
Behandlung Tu-kranker mit Anabolen Steroiden.
Med.Klin. 59, München-Berlin 1964 Nr. 40
Über den Einfluß anaboler Steroide auf Wachstum
und Proteingehalt des Ehrlich-Ascitestu und des
Wirtsgewebes, 70. Kongress der Dt. Ges. f. Inn. Med.
Wiesbaden 1964
- DREWS, FÖLSCH u. a. :

LEBENS LAUF

Am 24.3.1940 wurde ich, Angelika von Moltke, als 7. Kind des Botschafters Hans Adolf von Moltke und seiner Frau Davida, geborene Gräfin Yorck von Wartenburg, in Wemersdorf Krs. Breslau geboren. Mein Vater starb 1943 in Madrid, so daß wir in den Jahren bis Kriegsende auf dem Land in Schlesien lebten. Im Januar 1945 flüchteten wir nach Mecklenburg und konnten im August 1946 nach Kirchheim/Teck, Württemberg, umsiedeln.

1946 - 1950 Grundschule

1950 - 1959 Realgymnasium Kirchheim/Teck, Abschluß
mit Abitur

April 1959 Umzug nach Möckmühl/Jagst, Krs. Heilbronn

Mai 1959 - Okt. 1959 Aufenthalt in Grenoble

Nov. 1959 - April 1960 Aufenthalt und Studium in Paris

Mai 1960 Immatrikulation an der Med. Fakultät Heidelberg,
dasselbst im Februar 1961 Vorphysikum

im Juli 1962 Physikum

Nov. 1962 Beginn des klinischen Studiums in München

Wintersemester 1963/64 Studium in Berlin

Sommersemester 64 - Sommersemester 65 Studium in

München. Dasselbst Staatsexamen nach vollendetem

II. Semester.

